

APLICACIÓN DOCENTE DEL SOFTWARE GASTROPLUS™ EN LA PREDICCIÓN DE LA ABSORCIÓN Y BIODISPONIBILIDAD DE FÁRMACOS

1M^a del Mar Fernández de Gatta, 1M^a José García, 1Ana Martín, 1,2Alfonso Domínguez-Gil

1Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. 2Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca.

Introducción

La administración oral de fármacos es la vía de administración más habitual, económica, conveniente y sencilla. La eficacia de esta vía depende de una absorción óptima, influenciada por variables físico-químicas (pK, solubilidad, estabilidad, lipofilia, forma química), fisiológicas (pH, vaciado gástrico, tiempo de tránsito, tipo de transporte y mecanismos de pérdida presistémica) y de formulación (tamaño de partícula, forma cristalina y forma de dosificación).

En 1995 Amidon et al.(1) propusieron un sistema de clasificación biofarmacéutica de los fármacos según la probabilidad de ser absorbidos y considerando como parámetros determinantes sus propiedades de solubilidad y permeabilidad.

Se han desarrollado algunos programas informáticos que consideran la complejidad del proceso de absorción y los numerosos procesos implicados adoptando una estrategia integrada que permite la predicción de la absorción por vía oral. GASTROPLUS™ es uno de estos programas que permite simular la absorción gastrointestinal y el perfil cinético para fármacos administrados por vía oral e intravenosa en humanos y animales.

En este estudio se ha utilizado GASTROPLUS™ 3.2.00 (2) con fines docentes, para predecir las fracciones absorbida y biodisponible de fármacos representativos de las 4 clases consideradas en el sistema de clasificación biofarmacéutica aceptado por la FDA.

Materiales y Métodos

El modelo de simulación que utiliza GASTROPLUS™ corresponde al ACAT (Advanced Compartmental Absorption and Transit Model) (3) un modelo semi-fisiológico con 9 compartimentos correspondientes a diferentes segmentos del tracto gastrointestinal (TGI). El modelo asume que el fármaco tiene el mismo tiempo de tránsito en los 7 tramos del intestino delgado, aunque es posible modificar el pH y la permeabilidad de cada tramo. El modelo ACAT implementado en GASTROPLUS™ describe la liberación, disolución, degradación luminal, si existe, metabolismo y absorción/exorción del fármaco, a medida que transita por los sucesivos compartimentos. La cinética asociada con estos procesos se describe por un sistema de ecuaciones lineales y no lineales, que consideran 6 posibilidades con respecto a la situación del fármaco: no liberado, no disuelto, disuelto, degradado, metabolizado y absorbido. La cantidad total de fármaco absorbido es la suma de las cantidades absorbidas a partir de cada compartimento.

La figura 1 y la tabla 1 muestran el modo operativo y la información que precisa el programa para predecir las características de absorción de los fármacos estudiados.

En este estudio se han seleccionado ketoprofeno y propranolol (clase I) como prototipos de fármacos con buenas características de absorción pero cuya biodisponibilidad, en el segundo caso, está afectada por el efecto de primer paso.

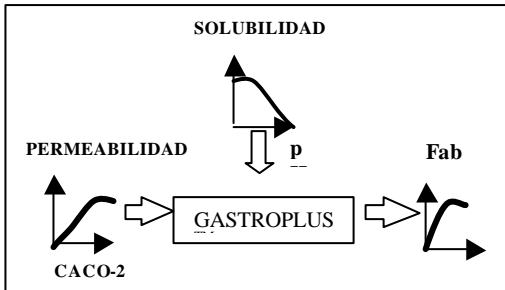


Figura1.- Esquema operativo de GASTROPLUSTM para predecir la absorción en función de la solubilidad y permeabilidad de los fármacos.

Tabla 1.- Información requerida para utilizar GASTROPLUSTM

Información	Parámetros
Estructura química	Estructura ISIS
Dosis y formulación	Dosis inicial (mg) Dosis de manten. (mg) Intervalo posológico (h) Volumen de dosis (mL) Densidad partícula (g/ml) Radio partícula (µm) Forma de dosificación
Solubilidad (Cs)	Cs a distintos pH (1.5-7.5) Cs a pH conocido + tabla de valores de pKa
Permeabilidad (P)	P medida que se transforma mediante una correlación a P humana o estimación "in silico" de P _{eff} humana
pKa	Tabla de valores de pKa
Lipofilia	LogD a pH conocido o logP

Carbamazepina, digoxina y ketoconazol (Clase II) fueron seleccionados para ilustrar la influencia de la dosis y su relación con la solubilidad. Ranitidina y furosemida (Clase III) muestran esa misma influencia pero en presencia de una baja permeabilidad. Finalmente el taxol (clase IV) es un ejemplo representativo de fármaco con unas inadecuadas características de absorción que obligan a su administración por vía parenteral (4). La tabla 2 recoge, para los fármacos seleccionados, las características de solubilidad y permeabilidad, así como las

dosis habitualmente utilizadas y la clase biofarmacéutica a la que pertenecen.

Fármaco	Clase	Solub. mg/mL	P _{eff} cm/s. 10 ⁴	Dosis mg
Propranolol	I	125	2.72	140
Ketoprofeno	I	0.205	8.7	50
Digoxina	II	0.024	4.85	0.5
Carbamazep.	II	0.23	4.3	200
Ketoconazol	II	0.0045	4.83	200
Ranitidina	III	660.0	0.43	300
Furosemida	III	2.25	0.3	100
Taxol	IV	0.0008	0.9	250

Tabla 2.- Características de solubilidad, permeabilidad y dosis de los fármacos seleccionados para el estudio.

La figura 2 muestra de forma esquemática el fundamento utilizado en el programa GASTROPLUSTM para la predicción de las fracciones de fármaco absorbida y biodisponible.

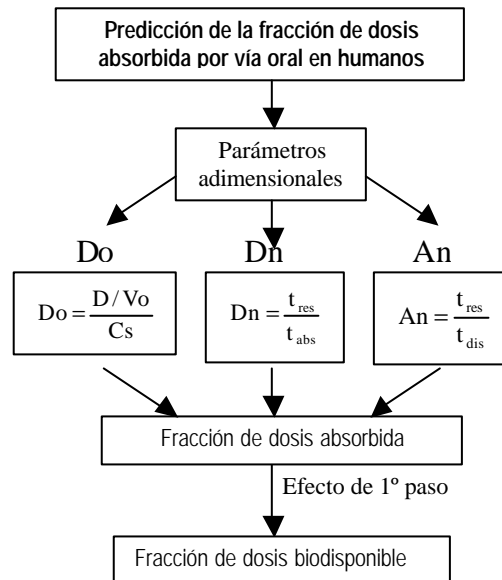


Figura 2.- Algoritmo utilizado por GASTROPLUSTM en la predicción de la absorción

Los tres parámetros claves que controlan la absorción del fármaco son 3 números adimensionales, Do, Dn y An, representativos de la dosificación, disolución y permeabilidad, respectivamente. El n° de dosis (Do) es el cociente entre la dosis y la cantidad de fármaco que puede

disolverse en 250 mL de fluido al pH de mínima solubilidad (entre 1 y 8). El Do se visualiza en rojo si es igual o superior a la unidad, indicando que la dosis excede en ese número la capacidad de disolución.

El nº de disolución (Dn) corresponde al cociente entre el tiempo de tránsito en el intestino delgado y el tiempo ideal necesario para su completa disolución. Este nº se muestra en color rojo cuando es inferior a la unidad, indicando que el tránsito es más rápido que el proceso de disolución.

El nº de Absorción (An) relaciona el tiempo de tránsito en el intestino delgado con el tiempo ideal necesario para que la absorción sea completa. Aparece en rojo cuando es inferior a la unidad, indicando que el tiempo de tránsito es inferior al tiempo requerido para su absorción.

El uso estos 3 parámetros en la predicción de la fracción de fármaco absorbida para digoxina se ilustra en la figura 3.

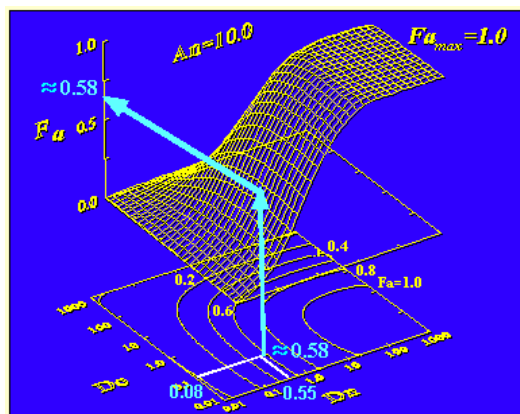


Figura 3- Predicción de la fracción absorbida de digoxina a partir de los parámetros de absorción (1).

Resultados y Discusión

El programa permite mostrar al alumno la sensibilidad del proceso de absorción a parámetros como: solubilidad, permeabilidad, dosis administrada, efecto de primer paso hepático e ingestión concomitante de alimentos. Los resultados obtenidos con el programa para cada uno de los fármacos

estudiados en situación de ayunas, se recogen en la tabla 3

Fármaco	Do	Dn	An
Propranolol	0.034	$1.13 \cdot 10^4$	5.39
Ketoprofeno	0.98	8.166	17.23
Digoxina	0.04	0.55	9.6
Carbamazepina	3.478	8.878	8.51
Ketoconazol	177.8	0.172	8.514
Ranitidina	0.041	$1.6 \cdot 10$	0.85
Furosemida	35.39	0.072	0.59
Taxol	1250	0.17	1.7

Tabla 3.- Parámetros predichos por el programa GASTROPLUSTM

La figura 4a representa el % total de la dosis de propranolol absorbido en los diferentes compartimentos del TGI. En la figura 4b se ilustra además la evolución en el tiempo de las cantidades de fármaco en cada compartimento, así como las cantidades totales absorbida y biodisponible para este fármaco. En este tipo de representación se puede incluir también para cada uno de los compartimentos o globalmente el % sin disolver, sin liberar, disuelto o absorbido.

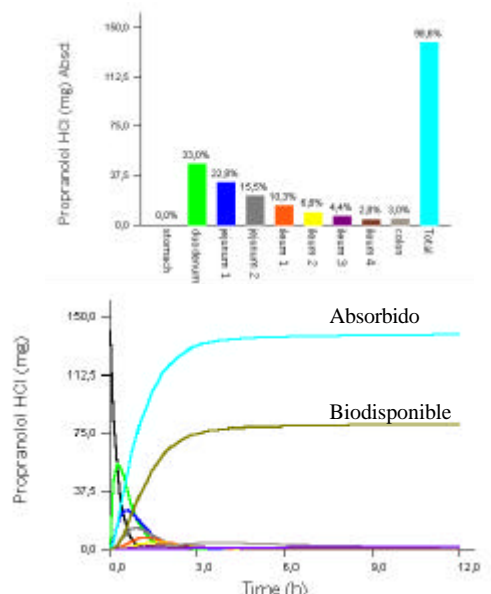


Figura 4: a) Cantidades de propranolol absorbidas en los diferentes tramos del TGI; b) cantidades de fármaco remanentes en los diferentes tramos del TGI y cantidades totales absorbidas y biodisponibles, en función del tiempo.

478 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

A partir de los resultados obtenidos, el alumno puede clasificar los fármacos estudiados de acuerdo a su capacidad de absorción:

1.- Absorción alta (>66%):

Propranolol (Clase I)
Ketoprofeno (Clase I)
Digoxina (Clase II)
Carbamazepina (Clase II)

2.- Absorción media (>33% y < 66%):

Ketoconazol (Clase II)
Ranitidina (Clase III)
Furosemida (Clase III/IV)

3.- Absorción baja (< 33%):

Taxol (Clase IV)

El alumno deberá discutir la importancia de los valores críticos de los parámetros, D_0 , D_n y A_n en la fracción absorbida.

En general se observa que los fármacos con baja permeabilidad no suelen presentar fracciones de absorción altas y cuando la permeabilidad es alta, valores de D_n y D_0 próximos a la unidad, constituyen factores críticos que determinan la fracción absorbida como se ilustra en la figura 3.

Aunque el programa ha sido diseñado para facilitar la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos e incluso para anticipar posibles interacciones a nivel del proceso de absorción (5,6,7) presenta indudables ventajas desde el punto de vista didáctico. Constituye una herramienta interactiva que facilita al alumno la comprensión del complejo proceso de absorción mediante la identificación y cuantificación de la influencia de los diferentes factores que afectan este proceso.

Bibliografía

1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP; Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product
2. dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 12(3):413 (1995).
3. GASTROPLUSTM Simulations Plus, Inc (SIMU) : (www.simulations-plus.com).
4. goram B,Woltosz WS, Bolger MB. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv Drug Deliv Rev* 50 (Supp): S42 (2001).
5. Walle UK, Walle T. Taxol Transport by Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cells *Drug Metab Dispos* 26: 343 (1998).
6. Parrot N, Lavé T. Prediction of intestinal absorption: comparative assessment of GASTROPLUSTM and IDEATM. *Eur J Pharm Sci* 17:51 (2002).
7. Löbenberg R, Kramer J, Shah VP, Amidon GL, Dressman JB. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Dissolution behaviour of glibenclamide. *Pharm Res* (17):439, 4 (2000).
8. Li Z, Vachharajani NN, Krishna R. On the assessment effects of food on the pharmacokinetics of drugs in early development .*Biopharm Drug Dispos* 23:165 (2002).

Autor de contacto:

Dra. M^a del Mar Fernández de Gatta
mmgatta@usal.es
Universidad de Salamanca
Departamento de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica. Facultad de Farmacia
Campus Unamuno
37007, Salamanca.
Telf: 923 294536
Fax: 923 294515